

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Dani Žunić

EPIDEMIOLOŠKA I KLINIČKA OBILJEŽJA OBOLJELIH OD SIFILISA U
KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU RIJEKA U PERIODU 2009.-2018.

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Dani Žunić

EPIDEMIOLOŠKA I KLINIČKA OBILJEŽJA OBOLJELIH OD SIFILISA U
KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU RIJEKA U PERIODU 2009.-2018.

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

Mentor rada: Izv. prof. dr. sc. Sandra Peternel, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Marija Kaštelan, dr. med. (predsjednik Povjerenstva)

2. Doc. dr. sc. Tanja Batinac, dr. med.

3. Doc. dr. sc. Đurđica Cekinović Grbeša, dr. med.

Rad sadrži 26 stranica, 10 slika, 0 tablica, 19 literaturnih navoda.

Zahvala

Zahvaljujem se mentorici, izv. prof. dr. sc. Sandri Peternel, dr. med. na dostupnosti i svojoj pomoći prilikom izrade ovog rada, posebice prilikom prikupljanja podataka.

Zahvaljujem i cijeloj svojoj obitelji i prijateljima, koji su bili uz mene kroz sve godine studija i učinili ih ljepšim i lakšim, bez njih ništa ne bi bilo moguće niti bih bila tu gdje jesam. Nona i nono, ovo je i za vas, iako više niste tu.

SADRŽAJ RADA

1. UVOD	1
1.1. Klinička slika i tijek sifilisa	1
1.2. Dijagnostika	3
1.3. Liječenje	5
2. SVRHA RADA	6
3. ISPITANICI I POSTUPCI	7
4. REZULTATI	9
4.1. Epidemiološka obilježja	9
4.2. Klinička obilježja i liječenje.....	13
5. RASPRAVA	18
6. ZAKLJUČAK	21
SAŽETAK	22
SUMMARY.....	23
LITERATURA.....	24
ŽIVOTOPIS.....	26

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

FTA-ABS – eng. *fluorescent treponemal antibody absorption test*; fluorescentni test apsorpcije protutijela na treponemu

HBV - hepatitis B virus

HIV - virus humane imunodeficijencije

IM - intramuskularno

IV - intravenski

JHR - Jarisch - Herxheimer reakcija

MHA-TP – eng. *Microhemagglutination assay for Treponema pallidum antibodies*; mikrohmaglutinacijska pretraga na antitreponemska protutijela

MSM – eng. *men who have sex with men*; muškarci koji imaju spolne odnose s muškarcima

RPR – eng. *Rapid Plasma Reagin*; brzi plazma reaginski test

SAD - Sjedinjene Američke Države

SPB – spolno prenosiva bolest

STD – sexually transmitted disease

TPHA – eng. *Treponema Pallidum Hemagglutination Test*, T. Pallidum hemaglutinacijski test

VDRL – eng. *Venereal Disease Research Laboratory*

1. UVOD

Sifilis je spolno prenosiva bolest (SPB) uzrokovana spirohetom *Treponema pallidum*, koja rjeđe može biti prenesena i s majke na dijete preko placente, uzrokujući kongenitalni sifilis (1,2). Bolest se prenosi tijekom direktnog spolnog kontakta s partnerom u ranom stadiju infekcije i to najvjerojatnije kroz sitna oštećenja na koži perianalnog i perigenitalnog područja, koja je tanja i osjetljivija od kože ostatka tijela. Drugi mogući način prenošenja je direktnom penetracijom mukozne površine (1,3). Danas se bolest, iako raširena globalno, češće pojavljuje u visoko rizičnim skupinama. Podatci Svjetske Zdravstvene Organizacije iz 2012. ukazuju na to da je broj oboljelih bio oko 17.7 milijuna u svijetu, s oko 5.6 milijuna zabilježenih novih slučajeva godišnje (1).

1.1. Klinička slika i tijek sifilisa

Neliječena bolest je obilježena dugim kliničkim tijekom u kojem se kroz period od deset i više godina izmjenjuje nekoliko stadija: primarni, sekundarni, rani i kasni latentni te tercijarni sifilis od kojih svaki ima svoje posebnosti (1,4). Važno je naglasiti da se radi o bolesti koja u svojim početnim stadijima, u kojima postoji mogućnost prijenosa infekcije na drugu osobu, zbog širokog spektra simptoma može podsjećati na različite bolesti, čime bitno otežava postavljanje adekvatne dijagnoze i zbog čega je tijekom vremena stekao naziv Velikog Imitatora (1,2,5).

Lezija primarnog sifilisa javlja se nakon 2-3 tjedna inkubacije kao bezbolna makula na mjestu inokulacije, praćena lokalnom limfadenopatijom koja prelazi u papulu i zatim ulcerira tvoreći tvrdi promjenu promjera otprilike 1 cm. Kod

muškaraca se lezija uglavnom pojavljuje na glansu penisa, frenulumu ili s unutarnje strane prepucija, dok kod žena češće ostane neprimijećena i bolest se otkrije u kasnijem stadiju. Neliječena ulceracija spontano prolazi tijekom narednih 3-10 tjedana (3,6). U ovom se stadiju, zbog bezbolnosti lezija i mogućnosti lokalizacije na nedostupnim mjestima (cerviks, rektum, usta) bolest može previdjeti (1).

Nakon otprilike 4-8 tjedana infekcija postaje sistemska, što označava početak sekundarnog sifilisa, karakteriziranog generaliziranim, uglavnom simetričnim makulo-papuloznim osipom koji ne svrbi i to na dlanovima, tabanima, trupu i rjeđe tjemenu, a u nekim slučajevima može biti praćen limfadenopatijom, vrućicom, glavoboljom i bolovima u zglobovima. Također je moguća pojava alopecije obilježene nejednakim ispadanjem kose koje može zahvaćati i bradu, a opisuje se kao "moljcima pojedena kosa". Moguća je i pojava konfluirajućih lezija na jeziku i sluznici usne šupljine izgleda koji se uspoređuje s puževim tragom (3,6).

Spontanom regresijom navedenih simptoma tijekom 3 do 6 tjedana bolest prelazi u rani latentni stadij s mogućim relapsima osipa ili vrućice, što se većinom događa unutar prve godine. Potom bolest prelazi u kasni latentni stadij i ostaje asimptomatska godinama sve do nastupa posljednjeg, tercijarnog stadija koji je ujedno i najteži, ali se i najrjeđe viđa, ponajviše zbog sve češće uporabe antibiotika zbog drugih indikacija (3,6). Ovaj stadij može nastupiti i nakon 20 godina latencije, a zahvaća različita tkiva pa se tako opisuju neurosifilis, kardiovaskularni sifilis i gumatozni sifilis.

Neurološki simptomi počinju već u sekundarnom stadiju bolesti, prvo kao abnormalan nalaz cerebrospinalnog likvora, a zatim i meningitis koji se manifestira glavoboljom, ukočenošću vrata, konfuznim stanjem ili povraćanjem. Kasnije, u

trećem stadiju, mogu se javiti meningovaskularni sifilis praćen napadajima, hemiparezom i afazijom, slabost i atrofija mišića praćene poremećenom funkcijom crijeva i mjehura, demencijom, Argyll-Robertsonovom zjenicom (nereaktivna na svjetlost), promjenama ponašanja te na kraju tabes dorsalisom koji se zbog sve češće upotrebe antibiotika više i ne viđa (3,6). Kardiovaskularne manifestacije najčešće zahvaćaju aortu, uzrokujući aortalnu insuficijenciju, aneurizmu ili suženje izlazišta koronarnih arterija, dok gumatozni sifilis podrazumijeva stvaranje guma, granulomatoznih lokalno invazivnih čvorova koji najčešće zahvaćaju kožu i kosti (3,4). Jedan je od prepoznatljivijih manifestacija sifilisa i javlja se u periodu od 3 do 10 godina nakon infekcije. Najčešće se radi o bezbolnim solitarnim lezijama nepravilnog oblika s tendencijom nekrotiziranja u središtu (6).

1.2. Dijagnostika

Metode za dijagnostiku sifilisa su direktni testovi i serološki testovi koji se dijele na treponemske i ne-treponemske. Pritom izbor metode ovisi o trenutnom stadiju bolesti. U obzir se također uzimaju klinička slika i epidemiološke značajke (1,2). Ako se bolest nalazi u ranom stadiju i prisutan je ulkus ili *condylomata lata*, uzima se uzorak tzv. podražajnog seruma koji se dobije postraničnim potiskivanjem lezije i mikroskopira se u tamnom polju, pri čemu se pozitivnim nalazom smatra nalaz spiroheta (2).

Ne-treponemski serološki testovi mjere razine imunoglobulina G i imunoglobulina M, anti-lipidnih protutijela koja se formiraju kao odgovor na lipidni materijal oslobođen iz oštećenih stanica domaćina ili same bakterije. Oni uključuju brzi plazma reaginski test (RPR, od eng. *Rapid Plasma Reagin*) i Venereal Disease

Research Laboratory (VDRL) test (1). Radi se o kvantitativnim testovima koji su korisni u otkrivanju aktivne bolesti te praćenja odgovora na terapiju (1,6). Njihovi rezultati pokazuju aktivnost infekcije i izraženi su u obliku titra protutijela koji odražava broj razrjeđenja u kojima je aktivnost još uvijek detektirana (7). Titar je najviši u drugom stadiju bolesti, nakon čega počinje polako opadati te se čak i negativizirati u slučaju kasnog latentnog stadija bolesti (5). S druge strane, reaktivnost na test razvija se minimalno 10-15 dana od infekcije, što znači da se ovom metodom ipak dio slučajeva sifilisa s primarnom lezijom može propustiti (1,8).

Treponemski serološki testovi detektiraju protutijela usmjerena protiv proteina *T. Pallidum*. Uključuju fluorescentni test apsorpcije protutijela na treponemu (FTA-ABS, od eng. *fluorescent treponemal antibody absorption test*), mikrohemaglutinacijsku pretragu na antitreponemsku protutijela (MHA-TP, od eng. *Microhemagglutination assay for Treponema pallidum antibodies*) i *T. Pallidum* hemaglutinacijsku pretragu (TPHA, od eng. *Treponema Pallidum Hemagglutination Test*). Radi se o visoko specifičnim testovima koji upućuju na postojanje bolesti; titar za života, međutim, ostaje pozitivan zbog čega se ne može razlikovati aktivnu od već liječene bolesti. Iz tog se razloga treponemski testovi koriste kao potvrda ne-treponemskih testova. Titar počinje rasti 5-14 dana nakon početka primarnog afekta, što može biti korisno za detekciju rane bolesti koja bi se propustila ne-treponemskim testovima (1,9).

1.3. Liječenje

Tijekom godina istraživanja utvrđeno je da većina antibiotika ima antitreponemsku aktivnost (6). Međutim, zbog svoje farmakodinamike i djelovanja na *T.Pallidum*, lijek izbora kod liječenja sifilisa jest penicilin (2). Raniji stadiji liječe se dugodjelujućim benzatin penicilinom G u dozi od 2.4 milijuna jedinica u jednoj intramuskularnoj (IM) dozi. Na taj način liječe se i kasni latentni sifilis, sifilis nepoznatog trajanja ili terciarni sifilis, no u ovim slučajevima ukupna doza penicilina je 7.2 milijuna jedinica IM primijenjenih kroz 3 doze u intervalima od 1 tjedan. U liječenju neurosifilisa preporuča se primjena vodena otopina kristalnog penicilina G tijekom 10-14 dana u dnevnoj dozi od 18-24 milijuna jedinica primijenjenih u kontinuiranoj infuziji ili raspoređenih u doze od 3-4 milijuna svakih 4 sata (2,10). U bolesnika koji su alergični na penicilin, lijek izbora je doksiciklin, koji je kontraindiciran u trudnoći, ili pak ceftriakson (1).

Prilikom liječenja postoji mogućnost pojave Jarisch-Herxheimer reakcije (JHR). Radi se o akutnoj febrilnoj reakciji na terapiju koja se pojavi unutar 24 sata od početka primjene antibiotika. Praćena je vrućicom, bolovima u mišićima i kostima te eventualnim pogoršanjem kožnih promjena. Rijetko reakcija može pokazati veći intenzitet te čak i ugroziti život. Simptomi se mogu ublažiti antipireticima, a kod ozbiljnijih reakcija mogu se kratkotrajno upotrijebiti i kortikosteroidi (6).

2. SVRHA RADA

Sifilis je bolest koja bi po svojim karakteristikama bila idealna i vrlo jednostavna za eliminaciju. Prenosi se samo među ljudima, dijagnostika nije skupa niti nedostupna, vrlo jednostavno se liječi i iz tog bi se razloga očekivalo da je incidencija u padu i da bolest pada u zaborav. Međutim, to nije slučaj i bolest još uvijek postoji. Prema recentnim istraživanjima, bolest je globalno proširena i endemski je u porastu. Također, vrh incidencije se pojavljuje u rizičnim skupinama, dok u ostaloj populaciji pada.

Uzevši u obzir prethodno navedena obilježja sifilisa, svrha je ovog rada ispitati pojavnost i klinička obilježja ove bolesti dijagnosticirane u Kliničkom bolničkom centru Rijeka u posljednjem desetljeću. Time bi se dobile informacije o trenutnom stanju bolesti, odnosno u kojim se skupinama češće pojavljuje, kako se manifestira, kako je otkrivena i koliko se uspješno liječi. Prikupljanjem tih podataka moguće je dobiti bolji uvid u regionalne epidemiološke značajke same bolesti i bolesnika koji od nje boluju, te potencijalno identificirati rizične skupine i mehanizme prevencije zaraze.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

Serološka dijagnostika sifilisa se u Kliničkom bolničkom centru Rijeka obavlja pri laboratoriju Klinike za dermatovenerologiju, izvođenjem netreponemskog testa VDRL odnosno RPR i treponemskog testa TPHA. Za potrebe izrade ovog rada, retrospektivno su prikupljeni podaci o izvedenim serološkim testovima unatrag 10 godina tj. u razdoblju od 2009. do 2018. godine, kao i medicinski podaci o kliničkoj prezentaciji bolesnika i njihovom liječenju. Podatci su prikupljeni pretraživanjem bolničkog informatičkog sustava (IBIS), pri čemu su se poštovali svi etički principi i osigurana je privatnost ispitanika uključenih u istraživanje.

U studiju su uključeni svi bolesnici koji su se u navedenom periodu prezentirali s do tada neotkrivenom bolešću, dok su oni s anamnezom već postojeće, prethodno dijagnosticirane i liječene bolesti izuzeti iz istraživanja. Osim parametra novootkrivene bolesti, uvidom u nalaze bolesnika ispitani su dob, spol, titar protutijela dijagnostičkih pretraga VDRL i TPHA pri dijagnozi i prilikom kontrole 3 mjeseca nakon liječenja, podaci o kliničkoj slici i stadiju u kojem je bolest otkrivena te uspješnost liječenja kod pacijenata koji su bili dostupni za praćenje, dok su izuzeti oni koji nikad nisu došli na kontrolu. Ispitane su epidemiološke značajke bolesti i je li bolest otkrivena slučajno (najčešće nakon postavljanja dijagnoze u partnera ili prilikom dijagnostike drugih bolesti) te postoje li pridružene SPB kod onih pacijenata kod kojih su nalazi to dopuštali.

Također je pregledom arhivskih podataka ispitana i incidencija bolesti tijekom prethodna dva desetljeća kako bi se podatci dobiveni ovim istraživanjem mogli

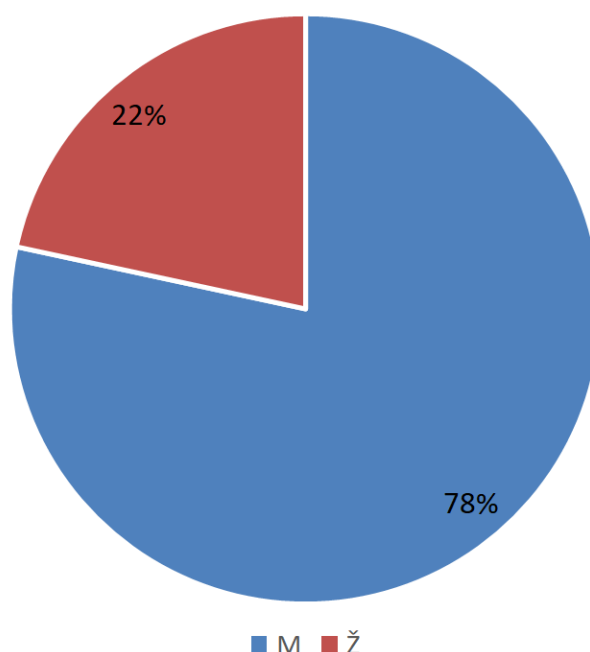
usporediti s njima. U tom dijelu istraživanja ispitani su samo novootkriveni slučajevi i dob bolesnika, dok su ostali parametri izuzeti s obzirom da nisu bili dostupni.

Svi podatci analizirani su, obrađeni i uspoređeni u računalnom sustavu Microsoft Excel 2013.

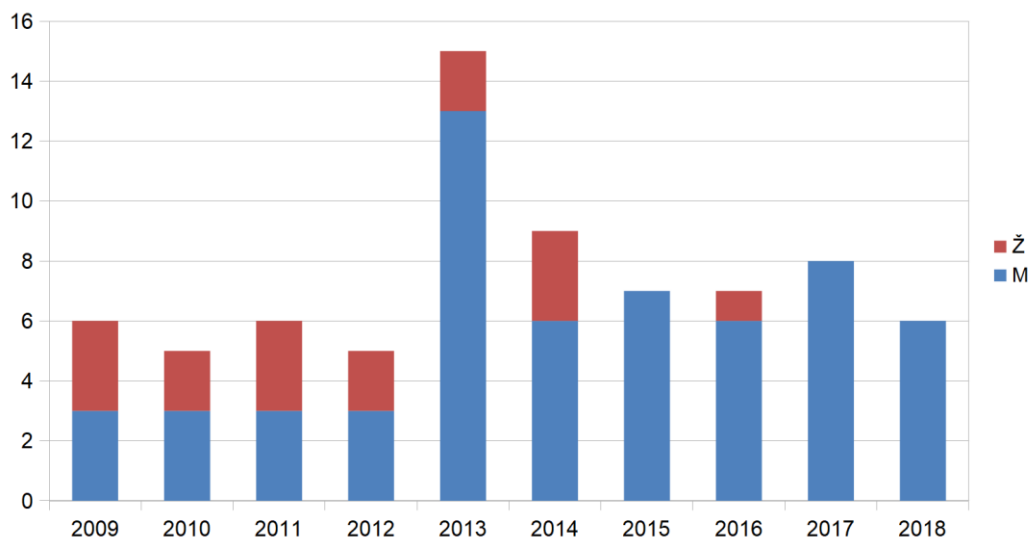
4. REZULTATI

4.1. Epidemiološka obilježja

U razdoblju između 2009. i 2018. godine serološkim je testovima postavljena dijagnoza sifilisa u ukupno 74 bolesnika, od čega je bilo 58 muškaraca (78%) i 16 žena (22%), što je grafički prikazano na Slikama 1 i 2. Prosječna dob bolesnika iznosila je 38.23 godine, s medijanom 34 godine. Jedna je osoba izuzeta radi nedostatka podataka. Najmlađi bolesnik imao je 19, a najstariji 82 godine. U ove podatke uvrštena su i dva bolesnika s reinfekcijom, od kojih su oba uz siflis imali i HIV infekciju.

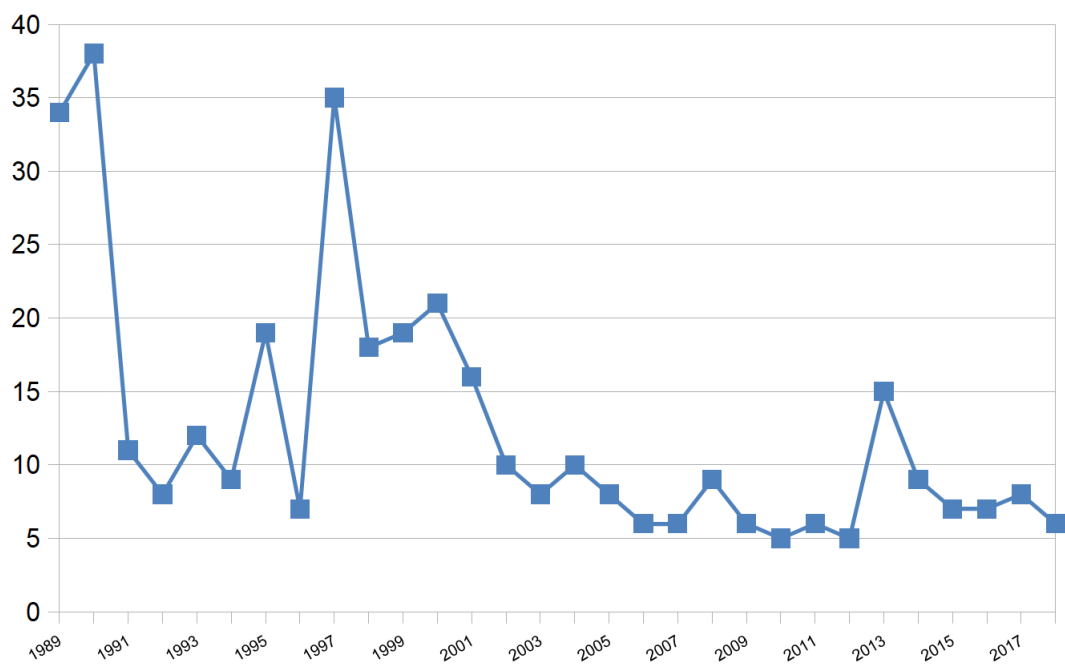


Slika 1. Postotni udio bolesnika s novootkrivenim siflisom s obzirom na spol u razdoblju 2009.-2018.

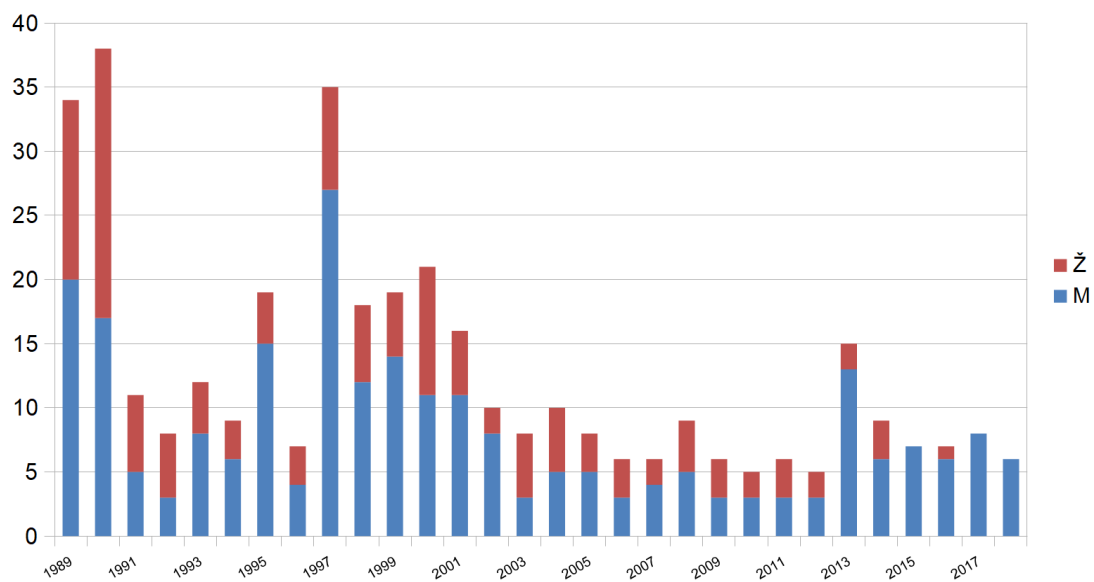


Slika 2. Broj novootkrivenih slučajeva sifilisa u razdoblju 2009-2018. uz podjelu prema spolu

Analizirani su i ispitanici s tada novootkrivenom bolešću u razdoblju između 1989. i 2008. godine. Ukupno ih je u tom periodu bilo 304, od čega 186 muškaraca (61%) i 118 žena (39%). Prosječna dob tih bolesnika iznosila je 47.72 godina, s medijanom 46 godina. Time se dobila krivulja incidencije u posljednjih 30 godina, što je prikazano na Slikama 3 i 4.



Slika 3. Krivulja ukupne incidencije sifilisa u periodu 1989-2018.

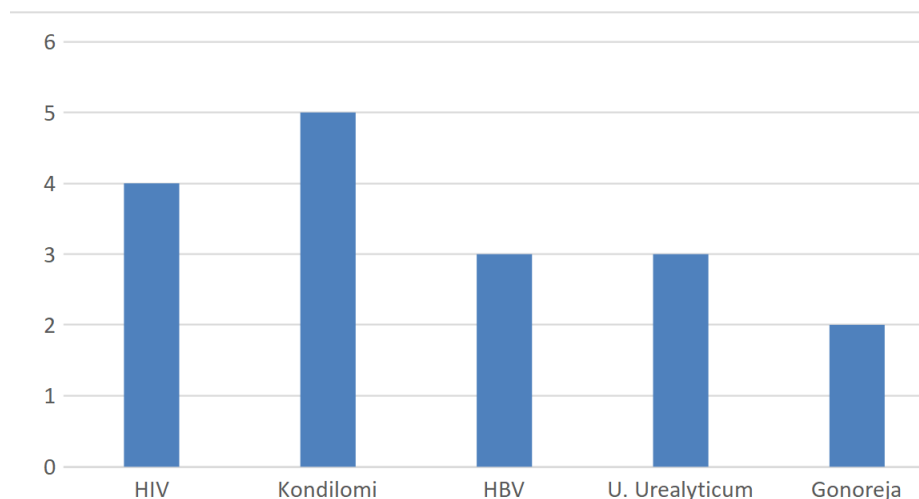


Slika 4. Broj novootkrivenih slučajeva sifilisa u periodu 1989-2018.

uz podjelu prema spolu

Epidemiološke anamneze bile su dostupne za 32 od 74 bolesnika s novootkrivenim sifilisom u periodu 2009.-2018.godine. Uvidom u njih, 7 bolesnika (22%) navelo je rizični, nezaštićeni spolni odnos koji je prethodio pojavi simptoma, 8 (25%) se izjasnilo kao muškarci koji imaju spolne odnose s muškarcima (MSM, od eng. *men who have sex with men*), a 8 (25%) je došlo na testiranje nakon što je u spolnog partnera utvrđen sifilis. Također, ovi podatci se međusobno ne isključuju. Ostali su slučajno otkriveni prilikom probira zbog nekih drugih stanja ili razloga ovim slijedom: 4 (13%) novootkrivena slučaja prilikom preoperativne obrade, 3 (9%) u sklopu probira u trudnica, 3 (9%) u sklopu obrade neke druge bolesti, 2 (6%) u sklopu dobrovoljnog darivanja krvi, a 1 (3%) u sklopu preventivnog testiranja na SPB.

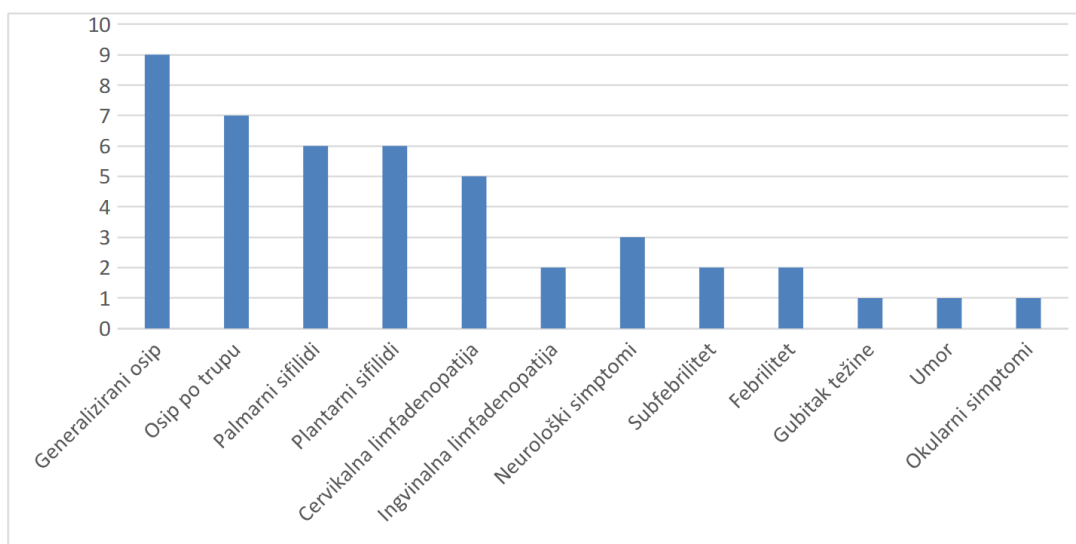
Daljnijim uvidom u epidemiološke anamneze ustanovljeno je 6 parova koji su zajedno dolazili na pregled nakon što je jednom partneru utvrđen sifilis; od toga su 3 para bili MSM, a 3 heteroseksualni parovi. Također, ispitana je povezanost između sifilisa i ostalih SPB. Od 32 dostupne anamneze, 17 bolesnika (53%) imalo je neku drugu SPB, od čega je 4 imalo HIV bolest, 5 kondilome anogenitalne regije, 3 infekciju hepatitis B virusom (HBV), 3 je bilo zaraženo s *Ureaplasma Urealyticum* prema nalazu brisa uretre, a 2 je imalo gonoreju (Slika 5).



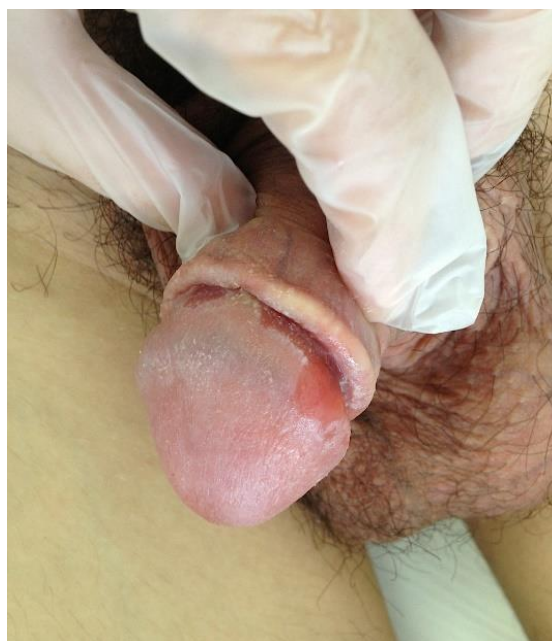
Slika 5. Druge SPB u bolesnika sa sifilisom

4.2. Klinička obilježja i liječenje

Podatci o kliničkoj slici dostupni su za 62 bolesnika od ukupno 74; od čega je 7 (11%) bolesnika otkriveno u primarnom stadiju, 24 (39%) u sekundarnom, 22 u latentnom (35%) i niti jedan u tercijarnom stadiju, a 9 (15%) ih je imalo serološki ožiljak pa se najvjerojatnije radilo o sifilisu izliječenom ranije liječenjem neke druge bolesti antibioticima. Svi bolesnici otkriveni u primarnom stadiju su se prezentirali s promjenama na spolovilu u obliku erozije ili ulceracije. Bolesnici u sekundarnom stadiju prezentirali su se različitim simptomima koji su navedeni na Slici 6, s time da se podatci međusobno ne isključuju jer su se neki bolesnici prezentirali s više simptoma odjednom. Kliničke manifestacije nekih od bolesnika prikazani su na Slikama 7 - 10.



Slika 6. Klinička prezentacija bolesnika sa sekundarnim sifilisom



Slika 7. Primarni sifilis - ulceracija koronarnog sulkusa i *oedema indurativum* prepucija

Izvor: Peternel S., Klinika za dermatovenerologiju, Klinički bolnički centar Rijeka



Slika 8. Sekundarni sifilis – roseola po trupu

Izvor: Peternel S., Klinika za dermatovenerologiju, Klinički bolnički centar Rijeka



Slika 9. Sekundarni sifilis - papuloskvamozni (psorijaziformni) osip po trupu i ekstremitetima

Izvor: Peternel S., Klinika za dermatovenerologiju, Klinički bolnički centar Rijeka



Slika 10. Sekundarni sifilis - palmarni sifilidi

Izvor: Peternel S., Klinika za dermatovenerologiju, Klinički bolnički centar Rijeka

Dostupni su podatci o liječenju 53 bolesnika (od ukupno 74), a u ovaj broj uključen je i jedan bolesnik s izliječenim sifilisom koji je sam bio sklon provođenju terapije iako to nije bilo potrebno. Bolesnicima sa (slučajno) ranije izliječenim sifilisom, njih 8, terapija nije bila potrebna te su oni izuzeti iz daljnje analize. Od liječenih 53 bolesnika, njih 44 (83%) primilo je odgovarajuću terapiju za svoj stadij bolesti (primarni, sekundarni, rani latentni, lues nepoznatog trajanja), dakle terapiju benzatin penicilinom 2.4 MU jednokratno ili 3 doze IM; 5 (9%) bolesnika u periodu 2011.-2013. primilo je prokain penicilin zbog trenutnog nedostatka depo preparata benzatin penicilina; 2 bolesnika s neurosifilisom te 1 s okularnim sifilisom, ukupno 3 (6%), primili su kristalni penicilin G 6x3 MU intravenski (IV) kroz dva tjedna, a

terapija je dovršena benzatin penicilinom 2,4 MU IM, dok je jedan bolesnik s neurosifilisom (2%) primio je kristalni penicilin G u dozi 6x4 MU IV kroz 10 dana. JHR u vidu subfebriliteta, feriliteta, te pojave ili pogoršanja osipa razvilo je 8 liječenih bolesnika (15%).

Svi bolesnici koji su bili dostupni za praćenje, njih ukupno 34 (64%), pokazali su zadovoljavajući pad titra na kontroli za 3 mjeseca od liječenja i njihova se bolest smatra izliječenom. Ostali su izuzeti iz analize.

5. RASPRAVA

Analizom rezultata ove studije može se primijetiti kako je incidencija sifilisa u prošlom desetljeću u odnosu na prethodna dva u padu, no bolest i dalje postoji i uglavnom varira između 5 i 10 slučajeva godišnje, što se potvrđuje i uvidom u recentnu literaturu koja navodi da sifilis i dalje predstavlja izazov u svijetu te njegova incidencija raste u pojedinim skupinama (11). Istraživanja provedena kroz nekoliko desetljeća u Sjedinjenim Američkim Državama dovela su do zaključka da je od 2000. godine incidencija počela rasti i da se povećao omjer između muškaraca i žena u korist muškaraca, te se može pretpostaviti da incidencija sifilisa raste u MSM skupini, što odgovara rezultatima ove studije (12,13). Slične rezultate pokazalo je i istraživanje provedeno u Chicagu od 2000. do 2002. u kojem se navodi da se broj novooboljelih žena smanjio sa 129 na 43, a muškaraca povećao sa 166 na 310 (14). S druge strane, posljednja istraživanja na razini Europe pokazuju da se ukupni broj novooboljelih smanjuje, ali istovremeno raste među muškarcima iz čega proizlazi da muškarci imaju 5 puta veću vjerojatnost akvirirati bolest od žena, što ovo istraživanje također potvrđuje (11). Također, prema navodima iz relevantne literature, smatra se da su ove brojke čak i veće zato što postoji mogućnost da se bolest nije detektirala u ranim stadijima (13). Osim toga, osim pada incidencije ove bolesti u Europi tijekom godina se pojavljuju i povremene epidemije, posebice unutar rizičnih skupina. To se možda može povezati s ovim istraživanjem, posebice s vrškom incidencije u 2013. godini, što se ne može objasniti nikakvim poznatim mehanizmima (14).

Studije provedene u mnogim zemljama pokazale su da posljednjih godina raste pojavnost simultane infekcije sifilisom i HIV-om. Smatra se da spolno prenosive bolesti kao što su sifilis i herpes olakšavaju prijenos HIV-a, dok sama HIV

infekcija može modificirati kliničku manifestaciju sifilisa (15,16). U ovoj se studiji to također može primjetiti s obzirom da je 4 bolesnika bilo zaraženo i HIV-om, a bolesnik s najopsežnijim, generaliziranim papuloskvamoznim osipom kao manifestacijom sekundarnog sifilisa bio je upravo bolesnik s do tada neprepoznatom i neliječenom HIV infekcijom. Istraživanje provedeno u Ottawi u Kanadi ukazuje da je istovremena infekcija bila prisutna kod čak 44.1% novooboljelih, dok istraživanje Australiji navodi 16% (17,18). Osim spomenutog, javlja se i problem reinfekcija. U ovoj su studiji postojala dva slučaja reinfekcije pri čemu su oba bolesnika uz sifilis imali i HIV. Uvidom u literaturu pronađeno je istraživanje provedeno u Francuskoj koje je također primijetilo moguću povezanost reinfekcije sifilisom i HIV-a te navelo da je od 42 pacijenta sa sifilisom i HIV-om 12 bolesnika imalo reinfekciju, dok je jedan imao 3 reinfekcije. Također, 38 takvih bolesnika pripadalo je skupini MSM (19).

U ovom radu analizirana je i klinička prezentacija bolesti. Najveći dio bolesnika prezentirao se u sekundarnom (39%) i latentnom stadiju (35%), a svi bolesnici s primarnim stadijem prezentirali su se genitalnom ulceracijom. Rezultati ove studije u skladu su s Ottawskima gdje je također jedina prezentacija primarnog sifilisa bila genitalna ulceracija, a najčešća klinička prezentacija bio je sekundarni sifilis (57/102, 59%). Također navode da pacijenti s HIV-infekcijom mogu razviti rjeđe simptome sifilisa (meningitis, hepatitis), no u ovom istraživanju zbog malog uzorka ispitanika to nije bilo moguće ispitati (17). Istraživanje iz 2015. u Australiji pokazalo je drugačije rezultate - 16% slučajeva je otkriveno u sekundarnom stadiju, dok je najviši postotak bio primarni sa 43%, ali također imaju visoki postotak (41%) latentnih slučajeva. U simptomatologiji bolesti najčešćom manifestacijom

sekundarnog sifilisa u ovoj se studiji pokazao osip; pri čemu su u analizu uključeni generalizirani osip te osip na trupu kao dvije zasebne kategorije. U australskom istraživanju 11/17 bolesnika imalo je makulopapulozni osip na trupu, dok je ovdje više bolesnika imalo generalizirani osip (9/24). Ostale češće zabilježene manifestacije bili su palmarni i plantarni sifilidi koji su ovdje zabilježeni svaki u 6 slučajeva od ukupno 24 te limfadenopatija, cervikalna (5/24) i ingvinalna (3/24). Australsko istraživanje u više je slučajeva zabilježilo ingvinalnu limfadenopatiju (5/15) nego cervikalnu (2/15). Neurosifilis se pokazao kao relativno rjeđa manifestacija bolesti u ovom istraživanju, s ukupno samo 3 bolesnika.

6. ZAKLJUČAK

Sifilis je bolest čija se pojavnost u prošlih 30 godina znatno smanjila, međutim još uvijek postoji. Najveća je incidencija unutar rizičnih skupina, prvenstveno MSM, a veliki rizik od akviriranja bolesti također postoji i kod upuštanja u rizične spolne odnose. Incidencija u posljednjih 10 godina relativno je stabilna i kreće se između 5 i 10 slučajeva godišnje, zbog čega se ne može reći da je u padu, a zabilježena je jedna manja epidemija u 2013. godini kad se zbog nejasnih razloga broj novooboljelih povećao za skoro dvostruko. Češće obolijevaju muškarci nego žene. Postoji povezanost između infekcije sifilisom i HIV infekcije. Također je zamijećen velik broj slučajeva otkrivenih u latentnom stadiju kad bolesnici nisu niti znali da boluju od sifilisa. Iz tog razloga, i zato što se radi o bolesti koja lako može promaknuti i koja se teško može spriječiti do te mjere da nestane, važno je naglasak staviti na prevenciju i edukaciju. Potrebno je ciljati rizične skupine i među njima provoditi programe edukacije i prevencije kojima bi se onda razvila veća svijest o bolesti, njevoj korelaciji s ostalim SPB te samim simptomima s ciljem prepoznavanja bolesti u što ranijem stadiju i sprječavanja njenog širenja.

SAŽETAK

Sifilis je spolno prenosiva bolest (SPB) uzrokovana spirohetom *Treponema pallidum* karakterizirana dugim kliničkim tijekom u kojem se kroz period od deset i više godina izmjenjuje nekoliko stadija: primarni, sekundarni, rani i kasni latentni te tercijarni sifilis. Svrha ovog rada je ispitati pojavnost te klinička obilježja ove SPB u bolesnika dijagnosticiranih pri Kliničkom bolničkom centru Rijeka tijekom posljednjeg desetljeća kako bi se dobile informacije o regionalnim epidemiološkim i kliničkim obilježjima ove bolesti. U periodu od 2009. do 2018. godine, bolest je dijagnosticirana u 74 osobe i to većinom muškaraca (n=58, 78%). Prosječna dob bolesnika bila je 38.23 godine s medijanom 34 godine. Za usporedbu su analizirani i bolesnici dijagnosticirani u periodu od 1989. do 2008. godine, njih 304, od čega 186 muškaraca (61%) i 118 žena (39%). Uvidom u epidemiološke anamneze dostupne za 32 bolesnika, 7 bolesnika (22%) je navelo da su prije pojave simptoma imali rizični, nezaštićeni spolni odnos, a 8 (25%) se izjasnilo kao muškarci koji imaju spolne odnose sa muškarcima (MSM). U primarnom stadiju otkriveno je 7 (11%) bolesnika, 24 (39%) u sekundarnom, 22 u latentnom (35%) i niti jedan u tercijarnom stadiju. Svi bolesnici koji su bili dostupni za praćenje, njih 34 (64%), pokazali su zadovoljavajući pad serološkog titra na kontroli za 3 mjeseca od liječenja i njihova se bolest smatra izliječenom. Zaključci ovog rada su da incidencija sifilisa stagnira, ali se smanjila u odnosu na prošlih 30 godina. Najčešća pojavnost je među rizičnim skupinama, posebice MSM.

SUMMARY

Syphilis is a sexually transmitted disease (STD) caused by spirochete bacterium *Treponema pallidum* characterized by a long clinical course in which, over a period of more than ten years, alternate several stages: primary, secondary, early and late latent and tertiary syphilis. The purpose of this paper is to examine the incidence and clinical features of syphilis in patients diagnosed at the Clinical Hospital Center of Rijeka over the last decade with the aim of providing information on the current regional epidemiologic and clinical features of this STD. In the period from 2009 to 2018, 74 subjects were diagnosed with syphilis, out of which 58 males (78%) and 16 females (22%) with an average age of 38.23 years and median 34 years. For comparison, in the period from 1989 to 2008, there were 304 new cases of syphilis, out of which 186 men (61%) and 118 women (39%). Based on the epidemiological data available for 32 patients, 7 (22%) indicated a prior unprotected sexual intercourse, and 8 (25%) declared themselves as men who have sex with men (MSM). Clinically, 7 (11%) patients were detected in the primary stage, 24 (39%) in the secondary, 22 in latent (35%), and none in the tertiary stage. All patients who were available for follow-up, 34 (64%) of them, showed a satisfactory drop in control serological titers 3 months after treatment and their disease is considered cured. Conclusions are that the incidence of syphilis stagnates but has decreased compared to the previous 30 years. The most common occurrence is among the higher risk groups, especially the MSM.

LITERATURA

1. Peeling R, Mabey D, Kamb M, Chen X, Radolf J, Benzaken A. Syphilis. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17073.
2. Marinović B, Lipozenčić J Where does syphilis stand in Croatia?. Clin Dermatol. 2002;20(2):141-146.
3. French P. Syphilis. BMJ. 2007;334(7585):143-147.
4. Peate I Syphilis: clinical presentation, diagnosis and treatment. Nurs Stand. 2007;22(10):48-58.
5. Peeling, R W, Hook, E W. The pathogenesis of syphilis: the Great Mimicker, revisited. J. Pathol. 2005;208:224–232.
6. Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D Rook's textbook of dermatology. Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons Inc.; 2016.
7. Henao-Martinez A, Johnson S. Diagnostic tests for syphilis: New tests and new algorithms. Neurol Clin Pract. 2013;4(2):114-122.
8. Creegan L, Bauer HM, Samuel MC, Klausner J, Liska S, Bolan G. An evaluation of the relative sensitivities of the venereal disease research laboratory test and the *Treponema pallidum* particle agglutination test among patients diagnosed with primary syphilis. Sex. Transm. Dis. 2007;34:1016–1018.
9. Sena AC, White BL, Sparling PF. Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. Clin Infect Dis 2010;51:700–708.
10. McNeil C, Bachmann L. Syphilis: An Old Disease With Present-Day Implications. N C Med J. 2016;77(5):365-368.

11. Kojima N, Klausner J. An Update on the Global Epidemiology of Syphilis. *Curr. Epidemiol. Rep.* 2018;5(1):24-38.
12. Cohen SE, Klausner JD, Engelman J, Philip S. Syphilis in the Modern Era: an update for physicians. *Infect Dis Clin N Am.* 2013;27:705–722
13. Peterman T, Su J, Bernstein K, Weinstock H. Syphilis in the United States: on the rise?. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;13(2):161-168.
14. Peterman T, Heffelfinger J, Swint E, Groseclose S. *Sex Transm Dis.* 2005;32(supplement):S4-S10.
15. Chow EPF, Callander D, Fairley CK, Zhang L, Donovan B, Guy R et al. Increased Syphilis Testing of Men Who Have Sex With Men: Greater Detection of Asymptomatic Early Syphilis and Relative Reduction in Secondary Syphilis. *Clin Infect Dis.* 2017;65(3):389-395.
16. Mabey D. Epidemiology of STIs: worldwide. *Medicine.* 2010;38(5):216-219.
17. Leber A, MacPherson P, Craig Lee B. Epidemiology of Infectious Syphilis in Ottawa. *Can J Public Health.* 2015;99(5):401-405
18. Forrest C, Ward A. Clinical diagnosis of syphilis: a ten-year retrospective analysis in a South Australian urban sexual health clinic. *Int J STD AIDS.* 2016;27(14):1334-1337.
19. Courjon J, Hubiche T, Dupin N, Grange PA, Del Giudice P. Clinical Aspects of Syphilis Reinfection in HIV-Infected Patients. *Dermatology.* 2015;230(4):302-307.

ŽIVOTOPIS

Dani Žunić rođena je 06.08.1993. godine u Zadru. Nakon završetka Osnovne škole Petar Preradović, 2008. godine upisuje Gimnaziju Franje Petrića (MIOC), opći smjer. Srednju školu završava 2012., a 2013. upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci. Tijekom studija aktivno je sudjelovala na kongresima, a aktivno se služi engleskim jezikom.